

BEST AVAILABLE COPY

PCT/EP 2004/050967  
21.06.2004

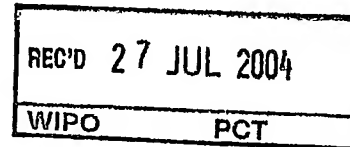


MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



## CERTIFICADO OFICIAL

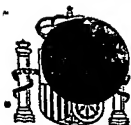
Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301548, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 19 de Junio de 2003.

Madrid, 2 de Junio de 2004

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE-REIJA



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

9200301548

Generalitat de Catalunya  
Departament de Treball, Indústria,  
Comerc i Turisme  
Oficina de Gestió Unificada  
per a Activitats Empresariais

Núm. T-53E -

DECRETO 1-8 JUNY 2003 HORA O.E.P.M.

Registre d'entrada

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

BARCELONA

CÓDIGO

08

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

BOUFFARD FITA

NOMBRE

FERNANDO

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

38086849-E

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO LOPE DE VEGA 104 BAJOS

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO 933084353

FAX 933088844

CORREO ELECTRÓNICO silviae@interclinic.es

CÓDIGO POSTAL 08005

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

BOUFFARD FITA

NOMBRE

FERNANDO

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO

PAÍS

ES

(8)

☒ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☐ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☐ INVEN. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

COMPOSICIÓN ANESTÉSICA PARA ADMINISTRACIÓN TÓPICA

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) ( RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 13

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 26

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

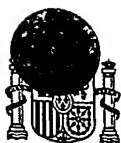
ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD  
**P200301548**

FECHA DE PRESENTACIÓN

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

### Composición anestésica para administración tópica

Comprende una mezcla de lidocaina, prilocaina y tetracaina o sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición preferida comprende los siguientes componentes en los porcentajes p/p aproximados indicados: 1,5% de lidocaina base; 1,5% de prilocaina base; 4% de tetracaina base; 10% de metilpirrolidona; 2% de dimetil sulfóxido; 0,08% de hialuronidasa tópica; 1,5% de goma guar; 1% de Tween-20; 0,5% de Tween-80, y la cantidad necesaria de agua hasta el 100%. Presenta una alta concentración en la piel, un efecto anestésico intenso y una aparición del efecto anestésico significativamente más rápido que otros anestésicos comparables.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



12

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21 NÚMERO DE SOLICITUD

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAIS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISORIA

71 SOLICITANTE (S)

**FERNANDO BOUFFARD FITA**

DOMICILIO **Lope de Vega 104, bajos 08005 BARCELONA**

NACIONALIDAD **Española**

72 INVENTOR (ES) **FERNANDO BOUFFARD FITA**

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

**COMPOSICIÓN ANESTÉSICA PARA ADMINISTRACIÓN TÓPICA**

57 RESUMEN

### Composición anestésica para administración tópica

Comprende una mezcla de lidocaina, prilocaina y tetracaina o sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición preferida comprende los siguientes componentes en los porcentajes p/p aproximados indicados: 1,5% de lidocaina base; 1,5% de prilocaina base; 4% de tetracaina base; 10% de metilpirrolidona; 2% de dimetil sulfóxido; 0,08% de hialuronidasa tópica; 1,5% de goma guar; 1% de Tween-20; 0,5% de Tween-80, y la cantidad necesaria de agua hasta el 100%. Presenta una alta concentración en la piel, un efecto anestésico intenso y una aparición del efecto anestésico significativamente más rápido que otros anestésicos comparables.

### Composición anestésica para administración tópica

Esta invención está relacionada con el campo de la medicina humana, y específicamente con formulaciones anestésicas tópicas que incluyen mezclas de varios agentes anestésicos.

#### ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

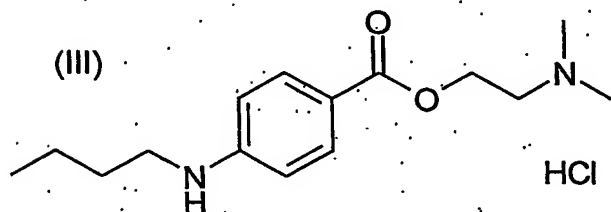
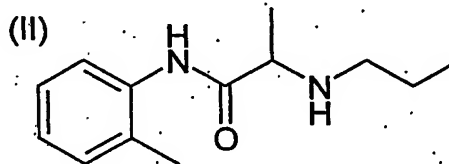
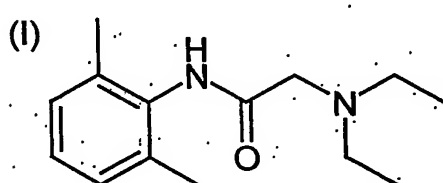
Las técnicas quirúrgicas sólo pueden practicarse después de anestesiar las terminaciones nerviosas altamente sensibles. Los agentes anestésicos son agentes farmacológicamente activos que bloquean la conducción de los impulsos nerviosos en las fibras nerviosas sensoriales y motoras cuando se aplican en cantidades terapéuticamente efectivas. Su acción es reversible, siguiendo a su uso la recuperación completa de la función del nervio sin evidencia de daño estructural en las fibras nerviosas o células.

Para ser efectivo, un anestésico tópico debería contener suficiente concentración de agente activo para producir un efecto anestésico, debería penetrar suficientemente la piel intacta para liberar una dosis terapéutica, debería exhibir una rápida aparición de la acción anestésica y tener un efecto anestésico prolongado. La potencia de los anestésicos en situaciones clínicas depende tanto de su capacidad para alcanzar las fibras nerviosas como de sus actividades bloqueantes intrínsecas. Factores como la penetración en el nervio, la absorción vascular, y la unión local en el tejido, son todos ellos determinantes para la potencia anestésica.

Tradicionalmente los anestésicos locales son inyectados en el lugar deseado con una jeringa. Muchas formulaciones de anestésicos locales son disoluciones acuosas diseñadas para la inyección en el tejido, alrededor de los nervios o en espacios epidurales. El uso de la jeringa es desfavorable porque la aguja por si misma causa dolor en la penetración, el volumen de la disolución anestésica puede causar inflamación en el sitio (también causando dolor), y además los conservantes contenidos en la disolución acuosa pueden causar escozor en el sitio de la herida. El alivio del dolor es especialmente importante en el área de pediatría, dónde incluso el mínimo dolor puede dar lugar a un paciente inquieto y poco cooperativo.

Es conocido el uso de anestésicos tópicos. La administración transdérmica es ventajosa respecto la administración intravenosa porque la primera evita los riesgos asociados con el tratamiento parenteral y elimina los efectos adversos en el tracto gastrointestinal debidos a los principios activos farmacéuticos, los conservantes, etc. Sin embargo, el uso de anestésicos transdérmicos (es decir, a través de la piel) es frecuentemente problemático y las composiciones fluidas o en gel con frecuencia han resultado sin éxito.

La amida de fórmula (I), conocida como lidocaina, tiene un punto de fusión de 68-69 °C y es el anestésico local más comúnmente usado, especialmente en forma de disoluciones acuosas de su hidrocloreuro, que son administradas de forma intravenosa, o tópicamente, como gelatina, ungüento o spray (cfr. US 2.441.498). Desafortunadamente, cuando se administran tópicamente, estas formulaciones no se absorben de forma eficaz transdérmicamente, sino sólo a través de las superficies mucosas.



La amida de fórmula (II), conocida como prilocaína, es un agente anestésico local que presenta forma de agujas cristalinas, con un punto de fusión de 37-38 °C (cfr. GB 839.943-A). Su hidrocloreuro se cristaliza de etanol y de éter isopropílico y es fácilmente soluble en agua. Desafortunadamente, aparece con más frecuencia methemoglobinemia y cianosis con prilocaína que con otros anestésicos locales. La methemoglobinemia es un estado de enfermedad del eritrocito que consiste en la formación de compuestos oxidados de hierro en el grupo hemo del eritrocito. Los síntomas normalmente aparecen cuando las dosis de hicrocloruro de prilocaína exceden los 8 mg por kg de peso corporal aunque los jóvenes son más

susceptibles. Este hecho limita severamente el tamaño del área a ser anestesiada.

5 El aumento de la absorción de fármacos a través de la piel ha significado durante años un reto para los investigadores. La investigación también se ha centrado en encontrar formulaciones tópicas efectivas de anestésico que proporcionen una rápida aparición del efecto y una larga duración de la anestesia. Cuando se aplican sobre piel intacta, las preparaciones anestésicas tópicas disponibles actualmente son generalmente inefectivas o  
10 sólo parcialmente efectivas.

Una aproximación a la prolongación de la anestesia implica la combinación de anestésicos tópicos con un vasoconstrictor, pero también implica considerables efectos secundarios adversos. Otra aproximación supone la  
15 combinación de varios agentes anestésicos y diferentes excipientes tópicos (cfr. p.ej. EP 43.738-A, WO 9633706-A). En realidad, actualmente, la preparación comercial con más éxito para la anestesia dérmica es la crema de lidocaina y prilocaina llamada EMLA (una marca registrada en algunos países) de Astra Lakemedel AB, Suecia (cfr. US 4.562.060). En algunos  
20 ensayos clínicos se ha preferido la crema EMLA a la lidocaina y el etilcloruro. EMLA es una emulsión de aceite en agua en la que la fase orgánica es una mezcla eutéctica de las bases de lidocaina y prilocaina (2,5% y 2,5% en peso) en agua espesada con carbómero (Carbopol®). Una mezcla eutéctica tiene un punto de fusión inferior que el de cualquiera de sus ingredientes. La  
25 crema EMLA se aplica como una capa espesa bajo un apósito oclusivo o semioclusivo para inducir una rápida absorción a través de la piel.

Un gran inconveniente de EMLA es que su tiempo de aparición de la anestesia es relativamente largo, de aproximadamente una hora o más. Este  
30 tiempo de aparición no es muy práctico para numerosos procedimientos clínicos. Para procedimientos más invasivos como el implante de piel, se debe aplicar la crema EMLA al menos dos horas antes de la intervención quirúrgica. Este retraso es un problema para pacientes y el personal médico, particularmente en el área de pediatría. Asimismo, EMLA se formula a pH 9,0  
35 para incorporar los agentes anestésicos en forma básica. La piel, que tiene un pH ácido (5 a 5,5 aproximadamente) es sensible a un pH básico alto y puede provocarse una considerable irritación de la piel. La aplicación dérmica

de EMLA puede causar una palidez local transitoria seguida por un enrojecimiento local o eritema transitorio. Otro inconveniente de EMLA es que es necesario aplicar la crema bajo un apósito oclusivo para tener un efecto de penetración profundo.

5

Han habido varios intentos para tratar de mejorar la crema EMLA. Un ejemplo son composiciones anestésicas tópicas que adicionalmente incluyen un vasodilatador. En la solicitud de patente WO 01/54679-A se describe una formulación que incluye lidocaina base, hidrocloruro de prilocaina, dibucaina, un vasodilatador y un portador. Otro ejemplo es la composición anestésica que comprende una mezcla eutéctica de lidocaina y prilocaina en una base lipofílica descrita en la patente US 5.993.836. Se ha descrito que esta formulación anestésica permite una aparición del efecto significativamente más rápida que otros anestésicos transdérmicos similares, como la crema EMLA.

10

15

El hidrocloruro de tetracaina (ametocaina) es un anestésico local de tipo éster con fórmula (III) (cfr. US 1.889.645). Existen muchas formulaciones tópicas en el mercado que contienen hidrocloruro de tetracaina, una de ellas es AMETOP de T.J. Smith & Nephew Limited, Inglaterra (cfr. GB 2.258.397-A) que contiene 40 mg de principio activo (4%, p/p), un agente gelificante acuoso y una sal farmacéuticamente aceptable.

20

Así, parece muy deseable tener una composición anestésica tópica que proporcione una anestesia rápida e intensa, con una alta concentración en la piel. En particular, sería deseable tener un anestésico tópico con los beneficios de la lidocaina y la prilocaina pero libre de las limitaciones asociadas a éstas, antes descritas.

25

### 30 EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Se ha encontrado sorprendentemente que una composición anestésica tópica que comprenda una mezcla de lidocaina, prilocaina y tetracaina, presenta una aparición del efecto anestésico significativamente más rápido que otros anestésicos comparables, como la crema EMLA.

35



Así, un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración tópica que comprende: (i) una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de lidocaina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de prilocaina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (iii) una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de tetracaina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización particular, la composición comprende además agua.

10 Cuando la tetracaina está como hidrocloreto, puede disolverse en agua y añadirse a la mezcla de lidocaina y prilocaina previamente preparada. Cuando la tetracaina está como tal, no se necesita agua, por lo que la tetracaina puede añadirse a la mezcla de lidocaina y prilocaina directamente. Opcionalmente, la mezcla de lidocaina, prilocaina y tetracaina puede  
15 disolverse también en alcoholes (p.ej. etanol, isopropanol y sus mezclas).

En otra realización particular, la lidocaina o su sal por un lado, y la prilocaina o su sal por el otro lado, forman una mezcla eutéctica. Como mezcla eutéctica, las composiciones permanecen líquidas a temperatura ambiente y se mejora  
20 la penetración a través de la piel, dando como resultado, un menor tiempo del establecimiento del efecto y menos efectos adversos. Particularmente, la lidocaina o su sal está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5%, p/p, y la prilocaina o su sal está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5%, p/p. Más  
25 particularmente, la lidocaina, la prilocaina o sus sales están en una cantidad de aproximadamente el 1,5%, p/p. Por otra parte, la tetracaina o su sal está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 8%, p/p, y más particularmente, en una cantidad de aproximadamente el 4%, p/p.

30

En otra realización, la composición farmacéutica además comprende cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables para constituir una formulación tópica. La composición puede comprender diferentes tipos de excipientes: promotores de penetración cutánea ("skin  
35 penetration enhancers"), agentes extendedores ("spreading agents"), agentes que aumentan la viscosidad, tensioactivos y conservantes. Opcionalmente, pueden añadirse otros componentes a las composiciones de esta invención

en cantidades apropiadas para mejorar su aceptabilidad farmacéutica, como será obvio para un experto en la materia.

5 La composición puede comprender al menos un promotor de penetración cutánea que mejora la absorción dérmica de los principios activos alterando reversiblemente la barrera de la piel. Promotores de penetración cutánea preferidos que podrían usarse son disolventes dipolares apróticos como la metilpirrolidona y el dimetil sulfóxido (DMSO) que son rápidamente  
10 absorbidos a través de la piel y aumentan la absorción dérmica de muchos otros compuestos. En una realización particular, la metilpirrolidona está en una cantidad de entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 20%, p/p. En una realización más particular, la metilpirrolidona está en una cantidad de aproximadamente el 10%, p/p. En otra realización particular, el  
15 promotor de penetración cutánea es dimetil sulfóxido (DMSO), que está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5%, p/p y más particularmente en una cantidad de aproximadamente el 2%, p/p.

La composición puede comprender al menos un agente extendedor, que facilita la extensión uniforme de agentes anestésicos. En realizaciones  
20 particulares, el agente extendedor se selecciona de las hialurodinasa y/o los derivados de mucopolisacaridasas. Éstas previenen la elevación de la presión extracelular del tejido así como previenen la acumulación focal de agentes anestésicos, que en niveles suficientemente altos podrían causar daño neurotóxico.

25 La composición puede comprender además al menos un agente que aumente la viscosidad, también conocido como espesante. Los espesantes que pueden usarse incluyen los conocidos por un experto en la materia, tales como los agentes gelificantes hidrofílicos y hidroalcohólicos frecuentemente  
30 usados en cosméticos, en productos alimenticios y en formulaciones farmacéuticas. Preferiblemente, se utilizará un carbómero comercial, Carbopol N-940. Otro agente gelificante preferido incluye la goma guar. En realizaciones particulares, el agente que aumenta la viscosidad está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 2%, p/p.

35

La composición puede comprender al menos un tensioactivo, también conocido como emulgente. Estos compuestos son muy usados en la

preparación de emulsiones estables farmacéuticas, cosméticas y alimenticias. En una realización preferida, el tensioactivo es un tensioactivo no iónico y en una realización más particular, se usan polisorbatos (p.ej. polisorbatos 20 y 80).

5

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar y envasar en condiciones estériles. Alternativamente, pueden incorporarse a las formulaciones, agentes antimicrobianos adecuados como conservantes.

Algunos conservantes conocidos útiles en esta invención incluyen el metilparabeno y el propilparabeno en sus formas ácidas o como sales  
10 sódicas.

15

Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden fabricarse en una gran variedad de formas de producto, como es bien conocido en el estado de la técnica. Éstas incluyen, entre otras, lociones, cremas, geles, barras, sprays, ungüentos y pastas. Con el fin de facilitar la aplicación de las composiciones, pueden estar, por ejemplo, en un dosificador o en la superficie de un apósito, un parche o una almohadilla. Estas formas de producto pueden comprender varios tipos de portadores que incluyen, entre  
20 otros, disoluciones, sprays, geles emulsionantes, sólidos y liposomas.

25

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración tópica que comprende los siguientes componentes en los porcentajes p/p aproximados indicados; 1,5% de lidocaina base; 1,5% de prilocaina base; 4% de tetracaina base; 10% de metilpirrolidona; 2% de dimetil sulfóxido; 0,08% de hialuronidasa tópica; 1,5% de goma guar; 1% de Tween-20; 0,5% de Tween-80, y la cantidad necesaria de agua hasta el 100%.

30

La aplicación de las composiciones de la presente invención comprende contactar una área de piel con una fina capa de la composición. Cuando se use un aparato intravenoso, la aplicación de las composiciones de la presente invención será preferiblemente en el sitio de su inserción. Se deja que la composición actúe durante un tiempo adecuado para la aparición de la  
35 anestesia. El término "aparación de la anestesia" significa el tiempo hasta el máximo efecto en las terminaciones nerviosas. Para las composiciones de la presente invención, este tiempo es más corto que con otras composiciones

comerciales. En un método de utilización preferido, se llevan a cabo tres aplicaciones consecutivas: una primera aplicación seguida de diez minutos de espera para conseguir el efecto anestésico; una segunda aplicación seguida de diez minutos más, y una tercera aplicación seguida de cinco minutos de espera. Después de estos veinticinco minutos totales, se puede retirar la composición y realizar la operación o insertar el dispositivo médico. La duración del efecto anestésico para las composiciones de la presente invención es de una a cinco horas aproximadamente, dependiendo del metabolismo del individuo. Comparado con otras composiciones disponibles, el efecto es mucho más duradero e incrementa con el tiempo.

Además de la rápida aparición del efecto anestésico, las formulaciones de la presente invención son ventajosas porque no dependen de la aplicación de un apósito oclusivo o semioclusivo para conseguir una rápida absorción a través de la piel. Aunque no es necesario, puede aplicarse oclusión en algunos casos. Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar directamente sobre la piel o mediante el uso de sistemas de tratamiento transdérmico, incluyendo parches o almohadillas, que son membranas semipermeables con el compuesto activo aplicado en su superficie.

Las composiciones son particularmente útiles antes de tratamientos dermatológicos superficiales. Éstos incluyen, entre otros, exéresis de verrugas superficiales, infiltraciones o extracción de molluscum. Lo mismo sucede antes de tratamientos estéticos como peelings, aplicación de rellenos faciales, láser o micropunciones de relleno en arrugas; y antes de la inserción de un aparato médico.

El término "cantidad segura y efectiva" como se usa aquí, significa una cantidad de principio activo o una composición suficientemente alta para proporcionar el beneficio deseado sobre la piel, pero suficientemente baja como para evitar serios efectos adversos según el juicio del médico. El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí, significa adecuado para usar en contacto con los tejidos sin provocar toxicidad, irritación, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares. Todos los rangos numéricos utilizados aquí incluyen sus límites superior y inferior. A menos que no se indique lo contrario, todos los porcentajes en las

composiciones de la invención están en tanto por ciento en peso. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Las descripciones en el resumen de esta solicitud se incorporan aquí como referencia. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes modos de realización se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## EXPOSICION DETALLADA DE MODOS DE REALIZACIÓN

### Preparación de la composición

Se prepararon tubos de 30 g con la composición por tubo descrita en la siguiente tabla:

Componente	% (p/p)
<b>Disolución A</b>	
Agua destilada	31,82%
Nipagin M-Ac	0,08%
Nipasol M-Ac	0,02%
Tween-20	1,00%
Goma guar	1,50%
<b>Disolución B</b>	
Tetracaina HCl	4,00%
Agua destilada	45,00%
<b>Disolución C</b>	
Lidocaina base	1,5%
Prilocaina base	1,5%
<b>Disolución D</b>	
Agua destilada	1,00%
Hialuronidasa tópica	0,08%
<b>Disolución E</b>	
Tween 80	0,50%
<b>Disolución F</b>	
Metilpirrolidona	10%
<b>Disolución G</b>	
DMSO	2,00%

- Se pesó y tamizó lidocaina base y prilocaina base a través de una malla de 2 mm. Se pesaron los componentes de las disoluciones A, B, D, E, F y G separadamente. Se prepararon las cantidades de agua destilada de cada disolución en recipientes de 100 mL. Se calentó el agua de la disolución A en un recipiente adecuado y se añadió el Nipagin y el Nipasol hasta su disolución. Se dejó enfriar la mezcla. Después, se añadió el Tween-20 y se agitó la mezcla con la ayuda de una espátula sin levantar espuma. Se añadió goma guar a la mezcla y se agitó durante 10 minutos con la ayuda de una varilla de cristal. En el recipiente que contiene el agua destilada se añadió la tetracaina HCl y con la agitadora magnética se disolvió durante quince minutos a velocidad media. La disolución de tetracaina HCl se añadió a la disolución A y se agitó durante diez minutos hasta su homogeneización. Se mezcló en un mortero la lidocaina base y la prilocaina base durante quince

minutos hasta conseguir la licuación y consecuentemente la fusión total de la mezcla eutéctica. La mezcla eutéctica se añadió a la mezcla anterior y se agitó durante diez minutos hasta su total homogeneización. El producto resultante fue transferido a un recipiente de 100 mL. Se mezcló la

5 hialuronidasa en la cantidad de agua correspondiente y se agitó con una varilla de vidrio. Esta disolución se añadió a la mezcla anterior. Se añadieron las disoluciones E, F y G consecutivamente y se agitó hasta homogeneidad completa. Los 30 g de producto resultante se transfirieron a un tubo de aluminio.

10

Estudio clínico comparativo entre una composición anestésica tópica de la invención y la crema EMLA: eficacia y efectos adversos

15

El objetivo del estudio era comparar la eficacia entre una composición anestésica tópica de la invención versus la crema EMLA. También se realizó una evaluación de efectos adversos de ambas composiciones. El estudio se realizó durante dos años sobre una población de 2700 sujetos con edades entre 15-65 años. Se realizaron diferentes procedimientos dermatológicos superficiales tales como exeresis de verrugas superficiales, infiltraciones,

20 aplicación de rellenos faciales, láser o micropunciones de relleno en arrugas.

25

La composición anestésica tópica de la invención se aplicó a la mitad de los sujetos durante treinta minutos previos a la intervención y sin oclusión. El EMLA se aplicó a la otra mitad de los sujetos durante sesenta minutos previos a la intervención y con oclusión. La valoración de dolor fue evaluada por el propio paciente con una escala análoga visual (VAS) con valor mínimo (equivalente a no-dolor) "0" y valor máximo (equivalente a dolor máximo) "10". Se realizó la evaluación del dolor durante la realización del procedimiento dermatológico y la evaluación de aparición de efectos

30 adversos desde la aplicación del anestésico hasta el final del procedimiento dermatológico.

35

La tabla 1 muestra los resultados en términos de eficacia anestésica. Las tablas 2 y 3 muestran los resultados de la evaluación de efectos adversos durante y después de la aplicación de ambas cremas. La tabla 2 muestra los resultados en términos de efectos adversos de la composición de la invención y la tabla 3 en términos de efectos adversos del EMLA. En

ambos casos se registran pocos pacientes que presenten efectos adversos, aunque en el caso de EMLA estos efectos adversos son un poco más agudos y en el caso de la composición de la invención los efectos adversos son más suaves, de escasa duración y resolución espontánea.

5

Tabla 1											
Grado de dolor (VAS)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EMLA	-	-	338	270	135	270	135	135	135	-	-
la composición de la invención	702	162	149	162	108	67	-	-	-	-	-
total pacientes	2700										

Tabla 2				
efectos adversos	nulo	suave	moderado	severo
eritema	89%	10%	1%	0
edema	99%	1%	0	0
prurito	90%	10%	0	0

Tabla 3				
efectos adversos	nulo	suave	moderado	severo
eritema	92,5%	0	7,5%	0
prurito	97,5%	0	2,5%	0
erupción cutánea	100%	0	0	0

10

A partir de los resultados mostrados en las tablas, es claro que la composición de la invención demuestra una mayor eficacia y un tiempo de instauración de efecto más corto frente al EMLA para el mismo tipo de procedimientos dermatológicos y/o dermoestéticos. La efectividad del EMLA es prácticamente la mitad con el doble de espacio de tiempo de aplicación.

15



## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración tópica que comprende:  
5 (i) una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de lidocaina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;  
(ii) una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de prilocaina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y  
(iii) una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de tetracaina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.  
10
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que además comprende agua.
3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-2,  
15 donde la lidocaina o su sal por un lado, y la prilocaina o su sal por el otro lado, forman una mezcla eutéctica.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, donde la lidocaina o su sal está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y  
20 aproximadamente el 5%, p/p, y la prilocaina o su sal está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5%, p/p.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, donde la lidocaina o su sal está en una cantidad de aproximadamente el 1,5%, p/p, y la prilocaina  
25 o su sal está en una cantidad de aproximadamente el 1,5%.
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, donde la tetracaina o su sal está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 8%, p/p.  
30
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, donde la tetracaina o su sal está en una cantidad de aproximadamente el 4%, p/p.
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-2,  
35 que además comprende cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables para constituir una formulación tópica.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde los excipientes comprenden al menos un promotor de penetración cutánea.
- 5 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde el promotor de penetración cutánea es metilpirrolidona.
- 10 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, donde la metilpirrolidona está en una cantidad de entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 20%, p/p.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, donde la metilpirrolidona está en una cantidad de aproximadamente el 10 %, p/p.
- 15 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde el promotor de penetración cutánea es dimetil sulfóxido (DMSO).
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, donde el dimetil sulfóxido está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5%, p/p.
- 20 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, donde el dimetil sulfóxido está en una cantidad de aproximadamente el 2%, p/p.
- 25 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde los excipientes comprenden al menos un agente extendedor.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, donde el agente extendedor se selecciona de las hialurodinasa y los derivados de mucopolisacaridasas.
- 30 18. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde los excipientes comprenden al menos un agente que aumenta la viscosidad.
- 35 19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, donde el agente que aumenta la viscosidad se selecciona de la goma guar y un carbómero.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, donde el agente que aumenta la viscosidad está en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 2%, p/p.

5 21. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde los excipientes comprenden al menos un tensioactivo.

22. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

10

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde los excipientes comprenden al menos un conservante.

15

24. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde la formulación tópica se selecciona del grupo consistente en lociones, cremas, geles, barras, sprays, ungüentos y pastas.

20

25. Composición farmacéutica para administración tópica que comprende los siguientes componentes en los porcentajes p/p aproximados indicados: 1,5% de lidocaina base; 1,5% de prilocaina base; 4% de tetracaina base; 10% de metilpirrolidona; 2% de dimetil sulfóxido; 0,08% de hialuronidasa tópica; 1,5% de goma guar; 1% de Tween-20; 0,5% de Tween-80, y la cantidad necesaria de agua hasta el 100%.

25

26. Uso de una combinación que comprende lidocaina, prilocaina y tetracaina, estando cualquiera de ellas como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica anestésica tópica.

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**